

10/510483

PCT/JP03/04437 #2
Rec'd PCT/PTO 07 OCT 2004

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

08.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 6月13日

REC'D 05 JUN 2003

出願番号

Application Number:

特願2002-172678

[ST.10/C]:

[JP2002-172678]

出願人

Applicant(s):

宇部興産株式会社

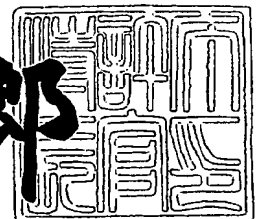
**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Best Available Copy

2003年 5月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3035936

【書類名】 特許願

【整理番号】 TSP020603

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C227/18

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1978 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 宮田 博之

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1978 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 山本 康仁

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1978 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 古根川 唯泰

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1978 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 坂田 一馬

【特許出願人】

【識別番号】 000000206

【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【代表者】 常見 和正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012254

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】 明細書

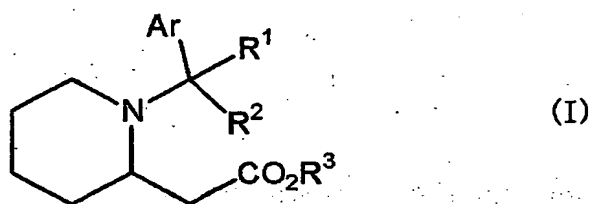
【発明の名称】 光学活性ホモピペコリン酸及び光学活性ホモピペコリン酸
エステルの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

加水分解酵素の存在下、一般式 (I)

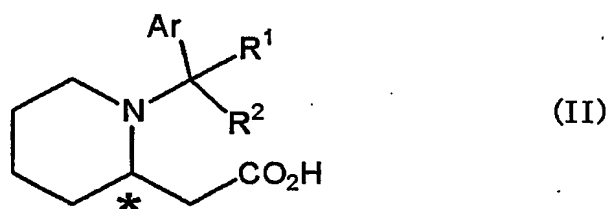
【化1】



(式中、Arは、置換基を有していても良いアリール基を示す。R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、又は置換基を有していても良いアリール基を示し、R³は、置換基を有していても良いアルキル基を示す。)

で示されるN-置換-2-ホモピペコリン酸エステル(ラセミ体混合物)の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式 (II)

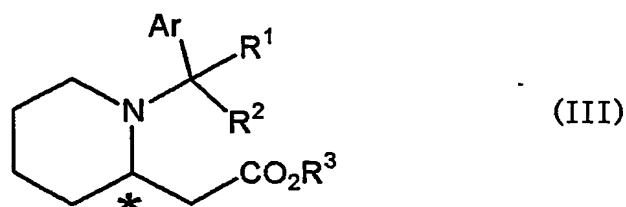
【化2】



(式中、Ar、R¹及びR²は、前記と同義である。)

で示される光学活性((R)又は(S))-N-置換-2-ホモピペコリン酸を生成させるとともに、一般式 (III)

【化3】



(式中、Ar、R¹、R²及びR³は、前記と同義である。)

で示される未反応の光学活性((S)又は(R))-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル(なお、一般式(II)の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。)を得ることを特徴とする、光学活性ホモピペコリン酸及び光学活性ホモピペコリン酸エステルの製造方法。

【請求項2】

加水分解酵素が、プロテアーゼ、エステラーゼ又はリパーゼである請求項1記載の製造方法。

【請求項3】

加水分解酵素が、*Candida antarctica*を起源とするリパーゼである請求項1又は2記載の製造方法。

【請求項4】

加水分解反応を、水溶媒中、緩衝液溶媒中、有機溶媒と水との2相系溶媒中、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒中で行う請求項1記載の製造方法。

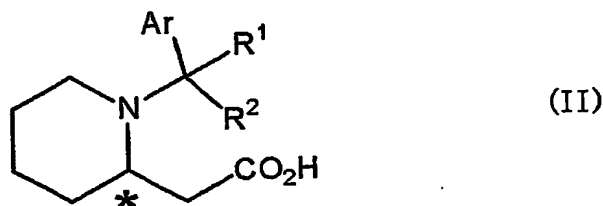
【請求項5】

有機溶媒が、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類又はエーテル類、或いはそれらの混合溶媒である請求項4記載の製造方法。

【請求項6】

加水分解反応によって生成した一般式(II)

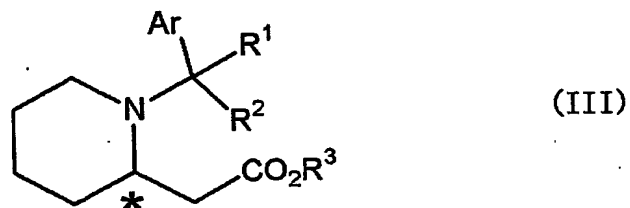
【化4】



(式中、Ar、R¹及びR²は、前記と同義である。)

で示される光学活性((R)又は(S))-N-置換-2-ホモピペコリン酸と一般式(III)

【化5】



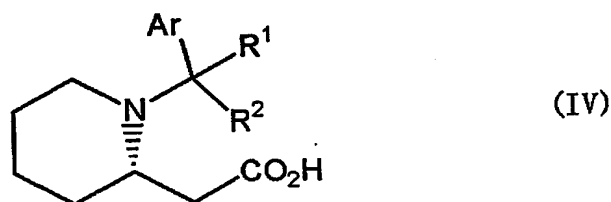
(式中、Ar、R¹、R²及びR³は、前記と同義である。)

で示される未反応の光学活性 ((S)又は(R)) N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル (なお、一般式 (II) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。) との混合物からそれぞれを単離する請求項1記載の製造方法。

【請求項7】

一般式 (II) で示される光学活性 ((R)又は(S)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸が、一般式 (IV)

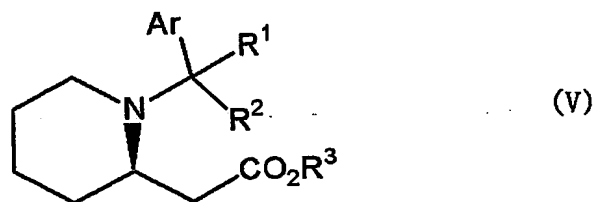
【化6】



(式中、Ar、R¹及びR²は、前記と同義である。)

で示される光学活性(R)-N-置換-2-ホモピペコリン酸であり、未反応の光学活性 ((S)又は(R)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルが、一般式 (V)

【化7】



(式中、Ar、R¹、R²及びR³は、前記と同義である。)

で示される光学活性(S)-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルである請求項1又は6記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）から、同時に光学活性（(R)又は(S)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸と光学活性（(S)又は(R)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルとを得る方法に関する。これら光学活性N-置換-2-ホモピペコリン酸及びそのエステルは、公知の還元方法によって、医薬品の合成中間体として有用な光学活性2-ホモピペコリン酸及びそのエステルに容易に誘導出来る（後の実施例1に記載）。

【0002】

【従来の技術】

従来、加水分解酵素を用いて、N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）から、同時に光学活性（(R)又は(S)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸と光学活性（(S)又は(R)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルとを得る方法としては、Pig liver esteraseの存在下、N-アセチル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル（ラセミ体混合物）の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、光学活性（(R)又は(S)）-N-アセチル-2-ホモピペコリン酸及び光学活性（(S)又は(R)）-N-アセチル-2-ホモピペコリン酸エステルを得る方法が開示されている（Can. J. Chem., 65, 2722（1987））。

しかしながら、この方法では、加水分解酵素の使用量が極めて多い上に、目的物の光学純度が低い等の問題があり、工業的な製造方法としては不利であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）から、高収率及び高選択的に、同時に光学活性（(R)又は(S)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸と光学活性（(S)又は(R)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルとを得る、工業的に好適な光学活性ホモピペコリン酸及び光学活性ホモピペコリン酸エステルの製造方法を提供する

ものである。

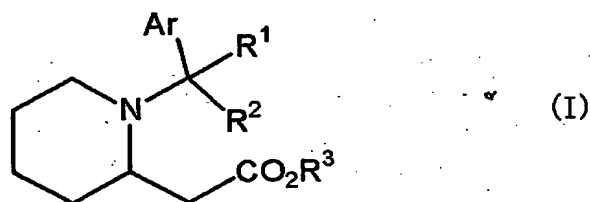
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、加水分解酵素の存在下、一般式 (I)

【0005】

【化8】



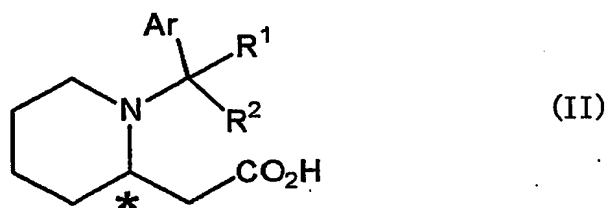
【0006】

(式中、Ar は、置換基を有していても良いアリール基を示す。R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、又は置換基を有していても良いアリール基を示し、R³ は、置換基を有していても良いアルキル基を示す。)

で示される N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル (ラセミ体混合物) の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式 (II)

【0007】

【化9】



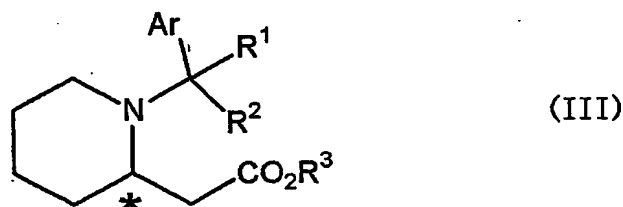
【0008】

(式中、Ar、R¹ 及び R² は、前記と同義である。)

で示される光学活性 ((R) 又は (S)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸を生成させるとともに、一般式 (III)

【0009】

【化 10】



【0010】

(式中、Ar、R¹、R²及びR³は、前記と同義である。)

で示される未反応の光学活性 ((S)又は(R)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル (なお、一般式 (II) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。) を得ることを特徴とする、光学活性ホモピペコリン酸及び光学活性ホモピペコリン酸エステルの製造方法によって解決される。

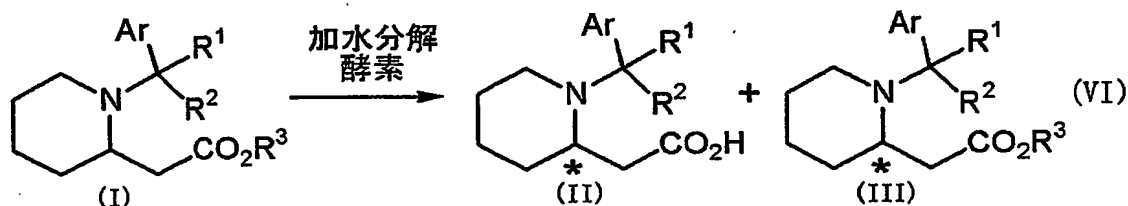
【0011】

【発明の実施の形態】

本発明の加水分解反応では、例えば、下記の一般式 (VI)

【0012】

【化 11】



【0013】

(式中、Ar、R¹、R²及びR³は、前記と同義である。なお、(II) と (II I) は逆の立体絶対配置を有する。)

で示されるように、加水分解酵素の存在下、前記の一般式 (I) で示される N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルのラセミ体混合物 (以下、化合物 (I) と称することもある。) の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式 (II) で示される光学活性 ((R)又は(S)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸 (以下、化合物 (II) と称することもある。) を生成させるとともに、一般式 (III) で示される未反応の光学活性 ((S)又は(R)) -N-置換-2

ーホモピペコリン酸エステル（以下、化合物（III）と称することもある。）を得ることが出来る。なお、化合物（II）と化合物（III）は逆の立体絶対配置を有する。

【0014】

化合物（I）のArは、置換基を有していても良いアリール基を示す。

【0015】

前記置換基を有していても良いアリール基のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基、アントリル基等である（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）。該置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の炭素鎖1～4のアルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ヒドロキシル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基等の炭素鎖1～4のアルコキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ニトロ基等が挙げられる。このような置換基を有するアリール基としては、具体的には、例えば、フェニル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、2, 6-キシリル基、2, 4-キシリル基、3, 4-キシリル基、メシチル基、2-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ブトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられるが、好ましくはフェニル基、2-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、3, 4-キシリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-

ーメチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、更に好ましくはフェニル基、4-トリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3,4-ジヒドロキシフェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基である。

【0016】

化合物 (I) の R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、又は置換基を有していても良いアリール基を示す。

【0017】

前記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6のアルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む）が挙げられるが、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、更に好ましくはメチル基、エチル基である。

【0018】

前記 R^1 及び R^2 のアリール基とは、前記 Ar のアリール基と同義である。

【0019】

化合物 (I) の R^3 は、置換基を有していても良いアルキル基を示す。

【0020】

前記の R^3 における置換基を有していても良いアルキル基のアルキル基とは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基のような炭素数1～10のアルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）が挙げられるが、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*n*-オクチル基、更に好ましくはメチル基、エチル基である。該置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基等の炭素鎖1～4のアルコキシル基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のジアルキルアミ

ノ基；シアノ基等が挙げられが、好ましくはフッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ基、シアノ基である。このような置換基を有していても良いアルキル基としては、具体的には、例えば、2-クロロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-ブromoエチル基、2-ジメチルアミノ基、2-クロロプロピル基、3-クロロプロピル基などが挙げられるが、好ましくは2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-シアノエチル基である。

【0021】

本発明の加水分解反応において使用する化合物(I)は、例えば、2-(2-ピペリジン)エタノールを酸化して2-カルボキシメチルピペリジンを合成した後(Can. J. Chem., 53, 41 (1975))、次いで、それをエステル化して2-カルボメトキシメチルピペリジンをとなし(Can. J. Chem., 65, 2722 (1987))、更に、それをベンジル化することによって容易に容易に合成出来る(後の参考例1に記載)。

【0022】

前記のAr、R¹、R²及びR³を有する化合物(I)の具体例としては、例えば、

- 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
- 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
- 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸n-ブチルエステル、
- 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸n-オクチルエステル、
- 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2-クロロエチルエステル、
- 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、
- 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、
- 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2-シアノエチルエステル、
- 1-(4-メチルベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

- 1- (ヒドロキシベンジル) - 2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
 1- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 、
 1- (4-クロロベンジル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- (4-フルオロベンジル) - 2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
 1- (4-メトキシベンジル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエス
 テル、
 1- (4-ニトロベンジル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- (1-ナフチルメチル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- (2-ナフチルメチル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- (1-フェニルエチル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- (1- (2-クロロフェニル) エチル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエス
 テル、
 1- (1- (1-ナフチル) エチル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- ジフェニルメチル - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- トリチル - 2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル
 、
 1- ジ (4-メトキシフェニル) メチル - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル
 等が挙げられるが、好ましくは、
 1- ベンジル - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1- ベンジル - 2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
 1- ベンジル - 2-ホモピペコリン酸 n-オクチルエステル、
 1- ベンジル - 2-ホモピペコリン酸 2-クロロエチルエステル、
 1- ベンジル - 2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、
 1- ベンジル - 2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル
 、
 1- (4-メチルベンジル) - 2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

1-(ヒドロキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
 1-(4-クロロベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1-(4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1-(4-ニトロベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1-(1-ナフチルメチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1-(1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1-(1-(1-ナフチル)エチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

更に好ましくは、

1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
 1-(4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1-(1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

である。

【0023】

本発明の加水分解で使用する加水分解酵素としては、例えば、プロテアーゼ、
 エステラーゼ、リパーゼ等が挙げられるが、好ましくは酵母又は細菌から単離可
 能な微生物のリパーゼ、更に好ましくは *Pseudomonas* を起源とするリ
 パーゼ（例えば、Amano PS（アmanoエンザイム社製）等）、*Candi*
da antarctica を起源とするリパーゼ（例えば、Chirazyme
 L-2（ロッシュ社製）等）、特に好ましくは *Candida antarc*
tica を起源とするリパーゼが使用される。なお、これらの加水分解酵素は、
 天然の形又は固定化酵素として市販品をそのまま使用することが出来、単独又は
 二種以上を混合して使用しても良い。

【0024】

前記加水分解酵素の使用量は、化合物 (I) 1g に対して、好ましくは 0.1
 ~1000mg、更に好ましくは 1~200mg である。

【0025】

本発明の加水分解反応は、好ましくは水溶媒中、緩衝液溶媒中、有機溶媒と水との2相系溶媒中、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒中で行われる。

【0026】

前記水としては、好ましくはイオン交換水、蒸留水等の精製された水が使用される。なお、水を溶媒として使用する場合には、生成する化合物(II)を中和するために、炭酸水素カリウムや炭酸水素ナトリウム等の弱塩基を反応系内に存在させても良い。前記弱塩基の使用量は、化合物(II) 1 mol に対して、好ましくは0.5~1.0 mol である。

【0027】

前記緩衝液としては、例えば、リン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液等の無機酸塩の水溶液；酢酸ナトリウム水溶液、クエン酸ナトリウム水溶液等の有機酸塩の水溶液が挙げられるが、好ましくは無機酸塩の水溶液、更に好ましくはリン酸ナトリウム水溶液が使用される。これらの水溶液は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0028】

該緩衝液の濃度は、好ましくは0.01~2 mol / l、更に好ましくは0.05~0.5 mol / l であり、緩衝液のpHは、好ましくは4~9、更に好ましくは6~8である。

【0029】

前記有機溶媒としては、例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはn-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、トルエン、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、更に好ましくはn-ヘキサン、シクロヘキサン、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランが使用される。

【0030】

本発明の加水分解反応における溶媒（水溶媒、緩衝液溶媒、有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒）の使用量は、化合物（I）1gに対して、好ましくは2～200ml、更に好ましくは5～80mlである。

【0031】

本発明の加水分解反応において、溶媒として有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒を使用する場合の有機溶媒の使用量は、水又は緩衝液1mlに対して、好ましくは0.1～10ml、更に好ましくは0.5～5mlである。

【0032】

本発明の加水分解反応は、例えば、化合物（I）、加水分解酵素及び溶媒（水溶媒、緩衝液溶媒、有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒）を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0～80℃、更に好ましくは10～50℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0033】

本発明の加水分解反応によって得られた化合物（II）及び化合物（III）は、例えば、反応終了後、反応液を濾過して不溶物を除き、得られた濾液から有機溶媒によって抽出した後、抽出液を濃縮することで、化合物（II）及び化合物（II）の混合物として取得することが出来る。なお、これらは、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等による一般的な精製方法によって前記混合物からそれぞれを単離することが出来るが、好ましくはカラムクロマトグラフィー、更に好ましくはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離される。

【0034】

本発明の加水分解反応によって得られる化合物（II）の具体例としては、例えば、

光学活性（R又はS）1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸、

光学活性（R又はS）1-（4-メチルベンジル）-2-ホモピペコリン酸、

光学活性（R又はS）1-（ヒドロキシベンジル）-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(4-クロロベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(4-フルオロベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(3, 4-ジメトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(4-ニトロベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(1-ナフチルメチル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(2-ナフチルメチル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(1-(2-クロロフェニル)エチル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(1-(1-ナフチル)エチル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-トリチル-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-ジ(4-メトキシフェニル)メチル-2-ホモピペコリン酸

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (R又はS) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(4-メチルベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(ヒドロキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(4-クロロベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(4-ニトロベンジル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R又はS) 1-(1-ナフチルメチル)-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1-(1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸、
 光学活性 (R 又は S) 1-(1-(1-ナフチル)エチル)-2-ホモピペコリン酸、
 光学活性 (R 又は S) 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸、
 更に好ましくは、
 光学活性 (R 又は S) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸、
 光学活性 (R 又は S) 1-(4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸、
 光学活性 (R 又は S) 1-(1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸、
 光学活性 (R 又は S) 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸
 である。

【0035】

本発明の加水分解反応で反応しなかった未反応の化合物 (III) (化合物 (II) とは逆の立体絶対配置を有する。) の具体例としては、例えば、

光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
 光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
 光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 n-ブチルエステル、
 光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 n-オクチルエステル、
 光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2-クロロエチルエステル、
 光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、
 光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、
 光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2-シアノエチルエステル、
 光学活性 (S 又は R) 1-(4-メチルベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル基、

光学活性 (S 又は R) 1 - (ヒドロキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸エチルエステル基、

光学活性 (S 又は R) 1 - (3, 4 - ジヒドロキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル基、

光学活性 (S 又は R) 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸エチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (4 - ニトロベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (1 - ナフチルメチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (2 - ナフチルメチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (1 - フェニルエチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (1 - (2 - クロロフェニル) エチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (1 - (1 - ナフチル) エチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - ジフェニルメチル - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - トリチル - 2 - ホモピペコリン酸 2, 2, 2 - トリフ

ルオロエチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-ジ (4-メトキシフェニル) メチル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 n-オクチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2-クロロエチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-(4-メチルベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-(ヒドロキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-(4-クロロベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-(4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-(4-ニトロベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-(1-ナフチルメチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-(1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-(1-(1-ナフチル)エチル)-2-ホモピペコリン

ン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル

であり、更に好ましくは

光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-(4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル基、

光学活性 (S 又は R) 1-(1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル

である。

【0036】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0037】

実施例 1 ((S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル及び (R)-N-ベンジルホモピペコリン酸の合成)

pH 8.0 の 0.1 mol/L リン酸ナトリウム水溶液 1 mL に、(±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル 50.0 mg を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度で *Candida antarctica* を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製, Chirazyme L-2 (商品名)) 2 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。110 分間後、原料転化率が 41.6% に達した時点で反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、メタノール 5 mL で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 20 mL を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下

で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=9/8/2~80/20 (容量比)) で精製し、(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル 18.6 mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル基準の単離収率=37.2%)、(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸 21.7 mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル基準の単離収率=45.2%) を得た。

(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 68.0% ee であった。

(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 95.4% ee であった。

【0038】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0.46 cmΦ×25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))

流速：0.5 ml/min

温度：30℃

N-ベンジルホモピペコリン酸

カラム：キラル CD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

pH 3.5

流速：0.5 ml/min

温度：25℃

【0039】

(S) -N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 1.38-1.64 (m, 6H)、2.18 (ddd, 1H, $J=3.9, 7.8, 16.1\text{ Hz}$)、2.45 (dd, 1H, $J=7.8, 14.7\text{ Hz}$)、2.62 (ddd, 1H, $J=2.9, 3.9, 16.1\text{ Hz}$)、2.72 (dd, 1H, $J=4.9, 14.7\text{ Hz}$)、2.97 (dddd, 1H, $J=4.4, 4.9, 7.8, 7.8\text{ Hz}$)、3.35 (d, 1H, $J=13.7\text{ Hz}$)、3.67 (s, 3H)、3.80 (d, 1H, $J=13.7\text{ Hz}$)、7.20-7.32 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 22.3、25.1、30.9、36.4、50.2、51.6、57.5、58.5、126.8、128.2、128.7、139.6、173.3

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 248 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 72.84%; H, 8.56%; N, 5.66%

Found: C, 72.50%; H, 8.73%; N, 5.66%

【0040】

(R) -N-ベンジルホモピペコリン酸の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CD_3OD) : 1.55-2.15 (m, 6H)、2.96 (dd, 1H, $J=6.8, 17.6\text{ Hz}$)、3.03 (m, 1H)、3.22 (m, 1H)、3.14 (dd, 1H, $J=4.9, 17.6\text{ Hz}$)、3.71 (m, 1H)、4.27 (d, 1H, $J=13.7\text{ Hz}$)、4.66 (d, 1H, $J=13.7\text{ Hz}$)、7.46-7.59 (m, 5H)

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 234 (MH^+)

【0041】

なお、光学活性N-ベンジルホモピペコリン酸の絶対配置の決定は以下のようにして行った。即ち、実施例1の操作によって得られた光学純度96.7% eeの光学活性N-ベンジルホモピペコリン酸100mgをメタノール2mLに溶解し、20%パラジウム/炭素粉末23.2mgを加え、攪拌しながら室温で反応させた。1時間後、反応混合物をセライト (No. 545) で濾過し、メタノー

ル 5 m l で洗淨した。得られた濾液を減圧下で濃縮し油状物質を得た。この油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~0/100 (容量比)) で精製し、光学活性ホモピペコリン酸 51.3 mg (光学活性 N-ベンジルホモピペコリン酸基準の単離収率=85.0%) を得た。得られた光学活性ホモピペコリン酸の比旋光度 ($[\alpha]^{23}_D -54.8^\circ$ (C 1.30, H₂O)) と Synth. Comm., 7 (4), 239 (1977) に記載されている (R)-ホモピペコリン酸の比旋光度の符号 (文献値 $[\alpha]^{25}_D +22.1^\circ$ (C 0.6, H₂O)) とを比較し絶対配置を決定した。

【0042】

実施例 2 ((S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル及び (R)-N-ベンジルホモピペコリン酸の合成)

シクロヘキサン 1 mL と水 1 mL の混合溶媒に、(±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル 100 mg を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度で *Candida antarctica* を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製, Chirazyme L-2 (商品名)) 10 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。7 時間後、原料転化率が 50.1% に達した時点で反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、メタノール 5 mL で洗淨した。得られた濾液にクロロホルム 20 mL を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20 (容量比)) で精製し、(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル 42.2 mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル基準の単離収率=42.2%)、(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸 39.7 mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル基準の単離収率=41.3%) を得た。

(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステルを光学活性カラムを用

いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.1% eeであった。

(R) -N-ベンジルホモピペコリン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ98.8% eeであった。

【0043】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル

カラム：キラルパックAS (0.46 cm Φ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (= 9/1 (容量比))

流速：0.5 ml/min

温度：30℃

N-ベンジルホモピペコリン酸

カラム：キラルCD-Ph (0.46 cm Φ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (= 1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

pH 3.5

流速：0.5 ml/min

温度：25℃

なお、スペクトルデータは実施例1で得られたものと同一であった。

【0044】

実施例3 ((R) -N-ベンジルホモピペコリン酸及び (S) -N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステルの合成)

シクロヘキサン 4 mL と水 4 mL の混合溶媒に、(±) -N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル 800 mg を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度で *Candida antarctica* を起源とするリパーゼ (CAL ; ロシュ製, Chirazyme L-2 (商品名)) 40 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。5 時間後、原料転化率が 49.7% に達した時点で

反応混合物に2 mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト(N_o. 545)で濾過し、メタノール5 mlで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム30 mlを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20 (容量比))で精製し、(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル359 mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル基準の単離収率=43.1%)、(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸314 mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル基準の単離収率=40.8%)を得た。

(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ95.7% eeであった。

(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ96.7% eeであった。

【0045】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル

カラム：キラルパックAS (0.46 cmΦ×25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール(=9/1 (容量比))

流速：0.5 ml/min

温度：30℃

N-ベンジルホモピペコリン酸

カラム：キラルCD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水(=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mM

pH 3.5

流速 : 0.5 ml/min

温度 : 25℃

なお、スペクトルデータは実施例1で得られたものと同一であった。

【0046】

参考例1 (N-ベンジル-2-カルボメトキシメチルピペリジンの合成)

2-カルボメトキシメチルピペリジン塩酸塩 1.0 g (5.16 mmol) をアセトニトリル 1.3 ml に溶解し室温でトリエチルアミン 1.77 ml (12.72 mmol) 及び臭化ベンジル 0.76 ml (6.36 mmol) を加え同温度で、攪拌しながら5時間反応させた。反応終了後、得られた反応混合物を濾過した後に減圧下で濃縮し、酢酸エチル 25 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 15 ml を加え有機層を抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 15 ml、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過し、減圧下で濃縮して油状物質を 0.97 g 得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1 (容量比)) で精製し、N-ベンジル-2-カルボメトキシメチルピペリジン 0.75 g (2-カルボメトキシメチルピペリジン塩酸塩基準の単離収率=59%) を得た。

なお、本例で使用したラセミ体の2-カルボキシメチルピペリジン塩酸塩は、Can. J. Chem., 53, 41 (1975) に記載された方法によって2-カルボキシメチルピペリジン合成した後、Can. J. Chem., 65, 2722 (1987) に記載された方法によってエステル化反応を行い合成した。

【0047】

N-ベンジル-2-カルボメトキシメチルピペリジンの物性値は以下のようであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 1.38-1.64 (m, 6H)、2.18 (ddd, 1H, $J=3.9, 7.8, 16.1\text{ Hz}$)、2.45 (dd, 1H, $J=7.8, 14.7\text{ Hz}$)、2.62 (ddd, 1H, $J=2.9, 3.9, 16.1\text{ Hz}$)、2.72 (dd, 1H, $J=4.9, 14.7\text{ Hz}$)

z)、2.97 (dddd, 1H, $J=4.4, 4.9, 7.8, 7.8$ Hz)
 、3.35 (d, 1H, $J=13.7$ Hz)、3.67 (s, 3H)、3.80
 (d, 1H, $J=13.7$ Hz)、7.20-7.32 (m, 5H)

^{13}C -NMR (δ (ppm), CDCl_3): 22.3, 25.1, 30.9
 、36.4, 50.2, 51.6, 57.5, 58.5, 126.8, 128.
 2, 128.7, 139.6, 173.3

MS (EI) m/z : 247 (M^+)

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 248 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 72.84%; H, 8.56%; N, 5.66%

Found: C, 72.50%; H, 8.73%; N, 5.66%

【0048】

【発明の効果】

本発明により、N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）
 から、高収率及び高選択的に、同時に光学活性 ((R)又は(S)) -N-置換-2
 -ホモピペコリン酸と光学活性 ((S)又は(R)) -N-置換-2-ホモピペコリ
 ン酸エステルとを得る、工業的に好適な光学活性ホモピペコリン酸及び光学活性
 ホモピペコリン酸エステルの製造方法を提供することが出来る。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）から、高収率及び高選択的に、同時に光学活性（(R)又は(S)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸と光学活性（(S)又は(R)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルとを得る、工業的に好適な光学活性ホモピペコリン酸及び光学活性ホモピペコリン酸エステルの製造方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、加水分解酵素の存在下、N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、光学活性（(R)又は(S)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸を生成させるとともに、未反応の光学活性（(S)又は(R)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルを得ることを特徴とする、光学活性ホモピペコリン酸及び光学活性ホモピペコリン酸エステルの製造方法によって解決される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号

特願2002-172678

受付番号

50200859838

書類名

特許願

担当官

第六担当上席

0095

作成日

平成14年 6月14日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成14年 6月13日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000206]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県宇部市大字小串1978番地の96

氏 名

宇部興産株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.